

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. C. Korth

Vitamin B₆-Mangel bei Patienten mit Sub- bzw. Anazidität des Magensaftes

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Konstantin Zabounis
aus Polygyros

Dekan: Prof. Dr. F. Heim

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. J. Kabelitz

Korreferent: Prof. Dr. C. Korth

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juli 1960



MEDIZINISCHE KLINIK



DIE WOCHENSCHRIFT FÜR KLINIK UND PRAXIS

Schriftleitung: Prof. Dr. med. Herbert Begemann

Prof. Dr. med. Hans-Werner Koeppel

Verlag Urban & Schwarzenberg, München · Berlin

gang, Nr. 35

ust 1963

-1418

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks,
der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

Vitamin B₆-Mangel bei Patienten mit Sub- bzw. Anazidität des Magensaftes

Von H. J. Kabelitz, W. Hilmer und K. Zabounis

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen-
Nürnberg, Direktor: Prof. Dr. med. C. Korth

1. Der Tryptophanbelastungstest eignet sich für den Nachweis eines Vitamin B₆-Mangels. Bei gesunden Versuchspersonen werden im Tryptophanbelastungstest mit 10,0 g D,L-Tryptophan nicht mehr als 50 mg Xanthurensäure im Harn ausgeschieden, höhere Werte sind pathologisch. 3. Bei gesunden Versuchspersonen werden im Tryptophanbelastungstest mit 5,0 g D,L-Tryptophan nicht mehr als 25 mg Xanthuren-

säure ausgeschieden, höhere Werte sind pathologisch. Der Tryptophantest mit 5,0 g bietet gegenüber der Versuchsanordnung mit 10,0 g objektiv keine Nachteile, wird indessen subjektiv vom Patienten als angenehmer empfunden. Insofern erscheint der Belastungsversuch mit 5,0 g für Routineuntersuchungen geeigneter. 4. Untersuchungen mit dem Tryptophanbelastungstest an 80 Patienten mit Magensäuremangel ergaben in 48 Fällen erhöhte Xanthurensäurewerte im Harn. Dabei wurden in 19 Fällen gleichzeitig folgende Krankheitssymptome festgestellt: Glossitis, Stomatitis, Cheilosis, Konjunktivitis (16 Fälle); Plummer-Vinson-Syndrom (1 Fall); Hypochrome Anämien (2 Fälle). 5. Bei allen 48 Patienten, die somit nachweislich an einem Vitamin B₆-Mangel litten, wurde der Tryptophantest nach siebentägiger Vitamin B₆-Therapie kontrolliert. Die Xanthurensäureausscheidung lag bei allen Kontrolluntersuchungen im Bereich der Norm, Schleimhautveränderungen und Anämien bildeten sich unterdessen zurück. 6. Es bestehen keine proportionalen Beziehungen zwischen pathologisch erhöhter Xanthurensäureausscheidung im Harn und Ausprägung klinisch manifester Vitamin B₆-Mangelercheinungen. 7. Bei 5 von 7 nach Billroth II magenresezierten Patienten konnten im Tryptophanbelastungstest gleichfalls erhöhte Xanthurensäurewerte im Harn nachgewiesen werden. 8. Der Vitamin B₆-Mangel wurde in unseren Fällen auf eine infolge Magensäuremangel gestörte Resorption des aus der Nahrung eliminierten Vitamins zurückgeführt.

Unsere Kenntnisse über Vitamin B₆-Mangelercheinungen sind durch experimentelle Untersuchungen beim Menschen und bei Tieren wesentlich bereichert worden. Im Tierversuch wurden neben Schleimhaut- und Hautveränderungen [36, 73] neurologische Störungen [16, 48], Wachstumshemmungen [54], hypochrome, mikrozytäre Anämien [46, 89] sowie verminderte Antikörperbildung beobachtet [12]. Beim Menschen stellte man klinische Erscheinungen einer B₆-Hypovitaminose u. a. bei Kindern fest, die entweder eine künstliche Vitamin B₆-Mangelkost [74] oder Vitamin B₆-arme Milchpräparate erhalten hatten [20, 21, 53, 56]. Ausdruck der B₆-Avitaminose waren generalisierte Krampfanfälle, begleitet von

EEG-Veränderungen, die sich unter Vitamin B₆-Behandlung dann in kurzer Zeit zurückbildeten.

Beim *Erwachsenen* wurden Erfahrungen über die Bedeutung des Vitamins gleichfalls unter den Bedingungen eines künstlich herbeigeführten Mangelzustandes gesammelt [34, 57, 80]; teilweise stützen sie sich auch auf den Nachweis von Begleit-Hypovitaminosen im Gefolge chronischer Leiden verschiedener Ätiologie [6, 31, 32, 44, 45, 51, 56].

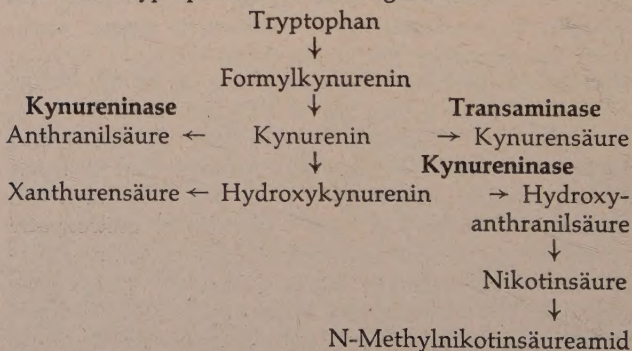
Der *tägliche Vitamin B₆-Bedarf* des Erwachsenen wird auf 0,5 bis 5,0 mg geschätzt und ist abhängig von der Eiweißzufuhr und vom Eiweißumsatz. Das Angebot aus der Nahrung scheint verhältnismäßig groß zu sein, so daß eine alimentäre B₆-Avitaminose beim gesunden Menschen in der Regel nicht vorkommt.

Systematische Untersuchungen über den Vitamin B₆-Mangel wurden bisher nur bei wenigen vitaminfordern- den Zuständen durchgeführt. Wir wissen z. B., daß in der zweiten Schwangerschaftshälfte regelmäßig ein B₆-Mangel besteht, der wahrscheinlich durch den wachsenden Foeten verursacht und sogar bei normaler Kost nicht völlig gedeckt wird [33, 45, 81–85]. Weiter ist bekannt, daß es bei langdauernder Anwendung von Isonikotinsäurehydrazid (INH) nicht selten zu neurologischen Störungen, insbesondere zu polyneuritischen Erscheinungen kommen kann [5, 8–10]. Man hat beobachtet, daß sich einerseits neurologische Komplikationen während der INH-Behandlung unter gleichzeitiger Verabfolgung von Vitamin B₆ verhindern und andererseits einmal manifeste neurologische Störungen durch intensive Vitamin B₆-Therapie beseitigen lassen [2, 3, 8, 9, 14, 42, 60, 62, 93, 94]. Vitamin B₆-Mangel ist auch bei manchen Hauterkrankungen festgestellt worden [44]. In den letzten Jahren haben außerdem mehrere Autoren über spontane B₆-Mangelanämie berichtet [11, 31, 37]. Es handelt sich hierbei, wie beim Tier, um hypochrome, mikrozytäre Anämien mit normoblastischer Knochenmarkhyperplasie ohne nachweisbare Hämolysezeichen. Neuerdings sind beim Erwachsenen auch symptomatische B₆-Mangelanämien bekanntgeworden [43], die man unter B₆-armer Kost früher schon bei Säuglingen gesehen hatte [75]. Es wird weiter die Ansicht vertreten, daß das *Plummer-Vinson-Syndrom*, jedenfalls in manchen Fällen, auf

einem Vitamin B₆-Mangel beruhe [79]. Untersuchungen in den letzten Jahren scheinen außerdem die Vermutung zu bestätigen, daß es eine hereditäre Stoffwechselstörung gibt, die einen Vitamin B₆-Mangel zumindest nachahmt [43]. Der konstitutionelle Faktor soll in manchen Familien homozygot oder heterozygot bestehen.

Allein mit der therapeutischen Nützlichkeit des Vitamin B₆ haben sich zahlreiche Publikationen befaßt. Folgende krankhafte Zustände wurden z. B. mit Vitamin B₆ günstig beeinflußt: Radiationssyndrom [71, 87], Hyperemesis gravidarum [24, 88], postnarkotisches Erbrechen [39, 86], Reisekrankheit [4, 40], *Menière*-Syndrom [49], Beri-Beri, Alkoholamblyopie [17, 18], Akne juvenilis [41], Stomatitis aphthosa [47], funktionelle Uterusblutungen [28], Zahnkaries [77], seborrhoischer Haarausfall [23], toxische Leukopenien [26, 27] und manche neurologische Erkrankungen [38, 67]. Der objektive Nachweis des Vitamin B₆-Mangels wurde in den meisten Fällen nicht geführt.

Die Bezeichnung Vitamin B₆ ist ein Sammelbegriff für *Pyridoxin*, *Pyridoxal* und *Pyridoxamin*. Nach den heute gültigen Vorstellungen wird *Pyridoxal-5-Phosphat* für die im Organismus aktive Form gehalten. Es ist an der Bildung von Ko-Enzymen und Fermenten beteiligt, die den Eiweißabbau steuern. Diagnostische Bedeutung hat das Vitamin B₆ dadurch erlangt, daß es den Tryptophanabbau beeinflußt. Folgendes Schema gibt einen Überblick über den Tryptophanabbau im Organismus:



Der größte Anteil des Tryptophan wird im gesunden Organismus über Kynurenin zu Nikotinsäure oder Nikotinsäureamid über *zwei* Abbaupfade umgewandelt. Der

eine Weg führt zur Bildung von *Anthranilsäure* und *Nikotinsäure*. Auf einem anderen Weg erfolgt der Abbau über *Hydroxykynurenin* und *Hydroxyanthranilsäure* zu *Nikotinsäureamid*. Die Spaltung des Kynurenin bzw. Hydroxykynurenin wird durch Kynureninase bzw. Transaminase katalysiert. Das Ko-Ferment der Kynureninase sowie der Transaminase ist Pyridoxal-5-Phosphat. Im Zustand des Pyridoxinmangels sind beide Abbauewege jedoch gestört. Unter solchen Bedingungen wird das Zwischenprodukt *Xanthurensäure* vermehrt im Harn ausgeschieden und läßt sich hier nachweisen [13, 90]. Für die Feststellung eines Vitamin B₆-Mangels hat sich der Belastungsversuch mit D,L-Tryptophan und nachfolgender Bestimmung der Xanthurensäurewerte im Harn bewährt [35, 52, 63, 82–84]. Dieser Test gilt heute als weitgehend spezifisch.

Manches spricht dafür, daß Vitamin B₆ nicht nur im *Eiweißstoffwechsel*, sondern auch im *Fettstoffwechsel* eine bedeutende Rolle spielt. Experimentell gewonnene Untersuchungsergebnisse erlauben jedenfalls den Schluß, daß Vitamin B₆ in die Synthese und Verwertung der ungesättigten Fettsäuren eingreift, so in die Bildung der vierfach ungesättigten Arachidonsäure aus der zweifach ungesättigten Linolsäure [55, 70, 91]. Diese Erkenntnisse haben deshalb besondere Bedeutung, weil in letzter Zeit die hochungesättigten Fettsäuren bei der diätetischen Prophylaxe und Therapie der Arteriosklerose berücksichtigt werden [1, 7]. Die bei Affen [64–66] und Hunden [58, 59] nach Vitamin B₆-armer Kost auftretenden Gefäßveränderungen und deren große Ähnlichkeit mit dem Bild der menschlichen Arteriosklerose lassen vermuten, daß die gleiche Stoffwechselentgleisung auch beim Menschen wenigstens als Teilursache sklerotischer Veränderungen anzuschuldigen ist [68].

Schließlich soll Pyridoxin auch am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligt sein und das Ko-Enzym der Phosphorylase darstellen, welche eine reversible-Spaltung der Glykogen in der Muskulatur bewirkt [19].

Eigene Untersuchungen

A Arbeitsweise

Es war berechtigt festzustellen, ob die Magensäureverhältnisse des Menschen für die Resorption des Vit-

amin B₆ von Bedeutung sind. Die eigenen klinischen Untersuchungen zum Pyridoxinstoffwechsel wurden mit dem Tryptophanbelastungsversuch durchgeführt. Die Patienten erhielten nach der Abendmahlzeit das süßschmeckende, in Fruchtsaft oder Tee verrührte D,L-Tryptophan in einer Menge von 10,0 g oder 5,0 g. Der Harn wurde bis zum nächsten Mittag gesammelt — im Sommer unter Toluol — und anschließend die Gesamtxanthurensäureausscheidung bestimmt. Das Tryptophangemisch wurde von den Patienten im allgemeinen gut vertragen, der sehr süße Geschmack rief jedoch öfters Widerwillen hervor.

Die Xanthurensäurebestimmung führten wir nach der Methode von Wachstein und Gudaitis durch [82–84]. Hierbei entsteht nach Zusatz von Ferriammoniumsulfat zum Harn eine Ferri-Xanthurensäureverbindung, die photometrisch erfaßt werden kann. Die Untersuchungen erfolgten mit dem Photometer PM Q II von Zeiss bei einer Wellenlänge von 620 μ und einer Schichtdicke von 1 cm. Die Xanthurensäurekonzentration wurde aus einer mit reiner Xanthurensäure angefertigten Eichkurve abgelesen.

B Ergebnisse

Bevor die Prüfung der Xanthurensäureausscheidung bei Patienten mit Magensäuresekreptionsstörungen vorgenommen werden konnten, mußten an gesunden Versuchspersonen die Normalwerte nach Belastung mit 10,0 g bzw. 5,0 g Tryptophan ermittelt und mit den bisher publizierten Werten verglichen werden. Alle gesunden Probanden hatten, soweit das festgestellt wurde, normale oder hyperazide Säurewerte.

a) Normaler Bereich der Xanthurensäureausscheidung bei gesunden Probanden nach Belastung mit 10,0 g D,L-Tryptophan.

Die Literaturangaben über die Normalwerte der Xanthurensäureausscheidung nach Belastung mit 10,0 g D,L-Tryptophan sind nicht einheitlich. Unsere Untersuchungsergebnisse an 40 gesunden Personen stimmen mit denen von Gehrman [32] überein. Danach liegt die obere Grenze der Xanthurensäureausscheidung im Harn bei 50 mg. Eine stärkere Ausscheidung bewerten wir als pathologisch.

- b) *Normaler Bereich der Xanthurensäureausscheidung bei gesunden Probanden nach Belastung mit 5,0 g D,L-Tryptophan.*

Maske [52] hatte vorgeschlagen, die übliche Versuchsanordnung abzuändern. Er verringerte die Tryptophanmenge von 10,0 g auf 5,0 g. Wir haben in einer weiteren Untersuchungsreihe bei 45 gesunden Versuchspersonen den Belastungsversuch ebenfalls mit 5,0 g durchgeführt. Aus *Abbildung 1* geht hervor, daß nur eine Versuchsperson 25 mg Xanthurensäure im Harn ausgeschieden hat. Bei fast allen anderen lagen die Werte zwischen 5,0 und 20,0 mg. Nach diesen Ergebnissen sind wir mit Maske der Ansicht, daß bei gesunden Menschen nach Verabfolgung von 5,0 g D,L-Tryptophan kaum höhere Xanthurensäurewerte im Harn als 25 mg zu erwarten sind. Eine Ausscheidung über 25 mg muß somit als pathologisch angesehen werden.

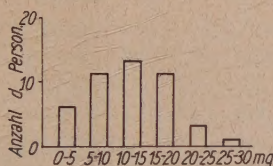


Abbildung 1. Werte der Xanthurensäureausscheidung nach Belastung mit 5,0 g D,L-Tryptophan bei 45 gesunden Versuchspersonen

- c) *Die Xanthurensäureausscheidung nach Belastung mit 10,0 g bzw. 5,0 g Tryptophan bei Patienten mit subazidem oder anazidem Magensaft.*

Nach Feststellung der Xanthurensäure-Normalwerte bei gesunden Versuchspersonen wurden die Vitamin B₆-Stoffwechseluntersuchungen an Patienten vorgenommen, deren Magensaft, bei fraktionierter Gewinnung, subazide oder anazide Säurewerte aufwies. Wir haben insgesamt 80 Patienten untersucht, je 40 nach Belastung mit 10,0 g bzw. 5,0 g D,L-Tryptophan.

In *Tabelle 1* finden wir die Anzahl der Patienten in drei Gruppen aufgliedert:

- Patienten mit Subazidität (freie HCl bis + 25),
- Patienten mit histaminpositiver Anazidität,
- Patienten mit histaminrefraktärer Anazidität.

	Belastung mit 10,0 g D,L-Tryptophan. Anzahl der Pat. m. Xanthurensäurewerten		Belastung mit 5,0 g D,L-Tryptophan. Anzahl der Pat. m. Xanthurensäurewerten	
	unter 50 mg	über 50 mg	unter 25 mg	über 25 mg
Pat. mit Subazidität (freie HCl bis +25)	3	9	5	5
Pat. mit histamin- positiver Anazidität	6	7	4	11
Pat. mit histamin- refraktärer Anazidität	8	7	6	9

Tabelle 1. Werte der Xanthurensäureausscheidung nach Belastung mit 10,0 g bzw. 5,0 g (je 40 Patienten) bei Kranken mit Magensäuremangel. In beiden Gruppen überwiegend pathologische Werte.

Die linke Hälfte von *Tabelle 1* umfaßt jene Gruppe, die einer Belastung mit 10,0 g unterzogen wurde, die rechte Tabellenhälfte zeigt die Werte des anderen Kollektiv nach Belastung mit 5,0 g Tryptophan. Aus der Tabelle geht deutlich hervor, daß sich bei Kranken mit Magensäuremangel überwiegend pathologische Xanthurensäurewerte im Harn fanden, nämlich in 48 von 80 Fällen. Im Verlaufe weiterer Untersuchungen erhielten alle Patienten mit vermehrter Xanthurensäureausscheidung sieben Tage lang je 100 mg Vitamin B₆ parenteral. *Abbildung 2* veranschaulicht den Behandlungserfolg bei 23 Patienten, die dem Kollektiv angehören, das sich einer 10,0 g-Tryptophanbelastung unterzogen hatte. Wie man sieht, verhielt sich der Tryptophanabbau bei Kontrolle des Belastungsversuchs nach 7 Behandlungstagen normal. Erhöhte Xanthurensäurewerte konnten nicht mehr nachgewiesen werden, die obere Grenze lag jetzt zwischen 30 mg und 40 mg, also unter dem kritischen Wert von 50 mg.

In gleicher Dosierung wurde Vitamin B₆ bei jenen 25 Patienten appliziert, die im Belastungsversuch mit 5,0 g Tryptophan vermehrt Xanthurensäure ausgeschieden hatten. Auch hier normalisierte sich der Tryptophanabbau innerhalb einer Woche, die Xanthurensäurewerte im Harn lagen bei der Kontrollbelastung stets unter 20 mg (*Abbildung 3*).

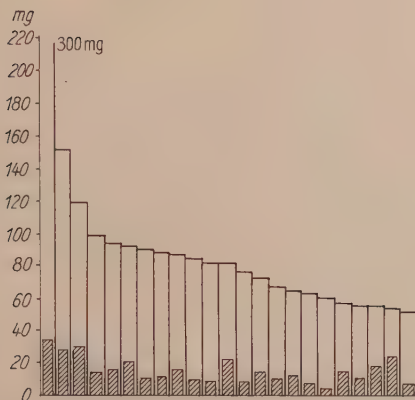


Abbildung 2. Werte der Xanthurensäureausscheidung nach Belastung mit 10,0 g L,D-Tryptophan bei 23 Patienten vor und nach siebentägiger Behandlung mit tägl. 100 mg Vitamin B₆

Von diesen 48 Patienten, bei denen mit Rücksicht auf den Ausfall der Tryptophanbelastungsprobe vor und nach Vitamin B₆-Behandlung ein Vitaminmangel angenommen werden konnte, boten 17, außer dem schon erwähnten Magensäuremangel, ziemlich einheitliche klinische Symptome, die besonderes Interesse erwecken. Wir haben diese Patienten in einer gesonderten Tabelle zusammengefaßt (Tabelle 2). Es handelt sich durchweg um

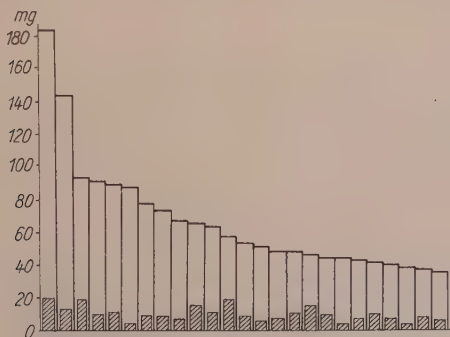


Abbildung 3. Werte der Xanthurensäureausscheidung nach Belastung mit 5,0 g D,L-Tryptophan bei 25 Patienten vor und nach siebentägiger Behandlung mit tägl. 10 mg Vitamin B₆

Laufende Nr.	Alter	Xanthurensäure- ausscheidung vor Therapie	Xanthurensäure- ausscheidung nach Therapie	Symptome	Therapie
1	50 J.	150 mg	22 mg	Zungenbrennen, Mundwinkel- rhagaden	100 mg B ₆ 10 Tage
2	60 J.	93 mg	16 mg	Brennen an Zunge, Lippen, Konjunktiven, Vulva	100 mg B ₆ 7 Tage
3	56 J.	92 mg	20 mg	Brennen an Zungen- und Mundschleimhaut, Lippen	100 mg B ₆ 7 Tage
4	65 J.	90 mg	10 mg	Zungen-, Lippenbrennen, Mundwinkelrhagaden	100 mg B ₆ 7 Tage
5	45 J.	87 mg	16 mg	Zungenbrennen, Mundwinkel- rhagaden	100 mg B ₆ 12 Tage
6	57 J.	76 mg	8 mg	Zungen-, Lippenbrennen, Mundwinkelrhagaden	100 mg B ₆ 14 Tage + Vit. B-Komplex
7	41 J.	72 mg	14 mg	Zungen-, Lippenbrennen, Dysphagie	100 mg B ₆ 7 Tage
8	36 J.	67 mg	10 mg	Zungenbrennen, Mundwinkel- rhagaden	100 mg B ₆ 17 Tage
9	57 J.	64 mg	12 mg	Zungenbrennen, Mundwinkel- rhagaden	100 mg B ₆ 15 Tage

10	58 J.	144 mg	14 mg	Zungen-, Lippenbrennen, Mundwinkelrhagaden	100 mg B ₆	7 Tage
11	35 J.	88 mg	5 mg	Zungenbrennen, Erosionen an Mundwinkeln	100 mg B ₆	7 Tage
12	45 J.	74 mg	10 mg	Zungenbrennen, Mundwinkel- rhagaden	100 mg B ₆	16 Tage
13	57 J.	58 mg	20 mg	Zungen-, Lippenbrennen, Mundwinkelrhagaden	100 mg B ₆	14 Tage
14	33 J.	54 mg	9 mg	Brennen an Zunge, Lippen und Konjunktiven	100 mg B ₆	9 Tage
15	34 J.	51 mg	6 mg	Parästhesien an Lippen Zungenbrennen	100 mg B ₆	7 Tage
16	35 J.	48 mg	8 mg	Zungen-, Lippen-, After- und Vulvabrennen	100 mg B ₆ 10 Tage + Vit. B-Komplex	
17	39 J.	43 mg	7 mg	Zungenbrennen, Mundwinkel- rhagaden	100 mg B ₆	7 Tage

Nach Belastung mit
5,0 g D,L-Tryptophan

Tabelle 2. Zusammenstellung von 17 Fällen, bei denen neben Magensäuremangel noch andere typische Symptome für einen Vitamin B₆-Mangel vorhanden waren

Kranke, die unter dem Verdacht einer perniziösen Anämie eingewiesen worden waren. Alle hämatologischen Untersuchungen, einschließlich der Sternalpunktion, ergaben indessen keine zytomorphologischen Anhaltspunkte für eine Perniziosa. Auffällig war allerdings, daß alle Patienten über mehr oder minder deutliche Mißempfindungen im Bereich der Mund- und Zungenschleimhaut zu klagen hatten. Einige litten auch unter Lippenparästhesien, Dysphagie und Mundwinkelrhagaden, über Augenbrennen und Brennen in der Vulva oder im After. In den meisten Fällen wurden objektiv Zungenschleimhautveränderungen im Sinne von Rötungen und Atrophie festgestellt.

Die subjektiven Störungen bildeten sich bei fast allen Patienten innerhalb weniger Tage nach Therapiebeginn zurück, ebenso die objektiv nachweisbaren Schleimhautveränderungen. Eine längere, etwa vierzehntägige parenterale Vitamin B₆-Applikation war lediglich bei Mundwinkelrhagaden erforderlich.

Die subjektiven Beschwerden der Fälle 6 und 16 (Tabelle 2) konnten, trotz Normalisierung der Xanthurensäureausscheidung nach siebentägiger Therapie, nur vorübergehend gebessert werden. Endgültige Beschwerdefreiheit war erst durch Verabfolgung von Vitamin B-Komplex-Präparaten zu erreichen. Bei einer anderen Patientin lag ein typisches *Plummer-Vinson-Syndrom* vor (Fall 7, Tabelle 2), das sich durch Vitamin B₆ beseitigen ließ. Die Xanthurensäureausscheidung fiel von 72 mg auf 14 mg nach sieben Injektionen B₆ zu je 100 mg.

Bei zwei Frauen mit histaminrefraktärer Anazidität ergab die Blutbilduntersuchung im Anschluß an einen längeren, fieberhaften Infekt eine hypochrome Anämie von 2,0 bis 3,0 Millionen Erythrozyten/mm³ bei einem Färbe-Index zwischen 0,8 und 0,9. Perniziosa und Eisenmangel konnten ausgeschlossen werden. Im peripheren Blutausschlag waren nur eine geringe Mikro- und Anisozytose vorhanden; im Sternalmark fiel jedoch eine erhebliche Vermehrung reifer und mittelreifer normal strukturierter Normablasten auf. Der mit 10,0 g durchgeführte Tryptophanbelastungstest ergab im ersten Fall einen erhöhten Xanthurensäurewert von 72 mg, im zweiten Fall von 67 mg. Während der darauffolgenden Vitamin B₆-Therapie konnte eine mäßige Retikulozytenkrise mit einem

Gipfel von 65 % bzw. 48 % bei Ausgangswerten von 2 % bis 4 % mit nachfolgender Normalisierung des roten Blutbildes beobachtet werden.

In einer letzten Untersuchungsreihe von nur 7 Patienten, die eine Magenresektion nach *Billroth II* hinter sich hatten, wurde der Tryptophanstoffwechsel nach einer Belastung mit 5,0 g kontrolliert. 5 Patienten hatten erhöhte Xanthurensäurewerte im Harn zwischen 45 mg und 86 mg. Auch in diesen Fällen hielten sich die Werte nach siebentägiger Vitamin B₆-Therapie in normalen Grenzen.

Diskussion

Bei unseren Patienten, die nach dem Ergebnis der Tryptophanbelastungsprobe nachweislich einen Vitamin B₆-Mangel hatten, beobachteten wir neben der Anazidität vorwiegend folgende klinische Symptome: Zungen- und Mundschleimhautveränderungen im Sinne einer Glossitis und Stomatitis, Cheilosis, Konjunktivitis, in einem Fall *Plummer-Vinson-Syndrom*. Alle Symptome sprachen auf Vitamin B₆-Behandlung an, die subjektiven Mißempfindungen ließen sich beheben, während die Xanthurensäureausscheidung bei allen Kontrolluntersuchungen Normalwerte ergab. Andere Ursachen der Schleimhautveränderungen, vor allem Eisenmangel, Perniziosa, chronische Leiden, Tumoren des Magen-Darm-Kanals [69], Gebißanomalien, Prothesenunverträglichkeiten, Staphylokokkeninfektionen [25] konnten ausgeschlossen werden.

Cheilosis und Stomatitis wurden bereits vor zwanzig Jahren von einigen Autoren auf einen Vitamin B₆-Mangel bezogen [50, 72]. Die damals mitgeteilten Beobachtungen stützen sich allein auf klinisch-therapeutische Erfahrungen. Sie wurden später durch experimentelle Untersuchungen bestätigt. Amerikanische Autoren konnten nach Verabfolgung des Vitamin B₆-Antimetaboliten Desoxyypyridoxin, einen Vitamin B₆-Mangel erzeugen, der mit Glossitis, Stomatitis, Cheilosis und Konjunktivitis einherging [57, 80]. Der Tryptophanbelastungstest wurde dabei positiv. Die Schleimhautveränderungen ließen sich schließlich durch massive B₆-Zufuhr wieder beseitigen. Einschränkend muß jedoch betont werden, daß die gleichen Symptome auch bei anderen Vitamin

B-Mangelzuständen in Erscheinung treten können [78, 92].

Wie unsere Beobachtungen an einem kleinen Kollektiv magenresezierter Patienten zeigen, kann man bei Teilverlust des Magens ebenfalls mit B₆-Mangelercheinungen rechnen. In diesem Zusammenhang sei auf experimentelle Untersuchungen an gastrektomierten Hunden verwiesen, die an „*gastropriver Pellagra*“ erkrankten [61]. Für die Verwertung des Vitamin B₆ aus der Nahrung ist hier der Magenfundus verantwortlich gemacht worden. Ob der Vitamin B₆-Mangel nach Magenresektion auch beim Menschen eine wirklich bedeutende Rolle spielt, wird man erst an einer größeren Untersuchungsreihe entscheiden können. Immerhin hat Knapp [43] erst vor zwei Jahren festgestellt, daß nach totaler Gastrektomie eine Erhöhung der Mittelwerte für Xanthurensäure im Harn zu erwarten ist.

Die bei 2 Patientinnen nachgewiesenen hypochromen Anämien waren wahrscheinlich keine spontanen B₆-Mangelanämien, wie sie bisher beschrieben wurden [31,37]. Es handelte sich vielmehr um postinfektiöse Anämien, deren Entwicklung offenbar durch eine gleichzeitige B₆-Resorptionsstörung infolge histaminrefraktärer Anazidität begünstigt wurde.

Nach dem Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen erhebt sich die Frage, wie die B₆-Mangelzustände zu erklären sind. Alle bisher bekannten Tatsachen sprechen dafür, daß Vitamin B₆ nicht nur im Magen, sondern auch in den oberen Dünndarmabschnitten zur Resorption gelangt. Erwiesen ist außerdem, daß das Vitamin im Dickdarm synthetisiert werden kann [15, 22], wenn auch noch ungeklärt bleibt, ob es unter diesen Bedingungen dem Organismus zur Verfügung steht [29, 30, 76]. Vergleichen wir also die Untersuchungsergebnisse mit dem Tryptophanbelastungstest an gesunden Personen mit normalen Magensäurewerten mit jenen bei Patienten, die einen Magensäuremangel haben, so ist folgende Theorie der B₆-Mangelzustände zu diskutieren:

Normale Magensäurewerte sind für eine ausreichende Resorption des aus der Nahrung stammenden Vitamin B₆ Voraussetzung. Bei Magensäuremangel besteht die Gefahr unzureichender Vitaminaufnahme. Die Resorptionsstörung kann sich dabei direkt im Magen vollziehen.

Man muß aber auch damit rechnen, daß durch den Mangel an Magensäure eine Änderung des Darmmilieus infolge Besiedlung der oberen Dünndarmabschnitte mit vitaminzerstörenden Mikroorganismen erfolgt und damit die Vitaminaufnahme im Dünndarm blockiert wird. Die Ausschaltung der im Dickdarm wirksamen Vitamin-synthetisierenden Bakterien durch Änderung der Darmflora scheidet dagegen, soweit bisher bekannt, als Ursache der Vitaminverarmung des Organismus aus.

Schrifttum

1. Ahrens, E. H., D. H. Blankenhorn, T. T. Tsarres: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 86 (1954), 872.
2. Axt, F., P. Büniger, A. Lass: Fortschr. Neurol. 24 (1956), 369.
3. Benhamou, E., M. Timsit: Presse méd. 64 (1956), 199.
4. Benkendorf, L.: Dtsch. med. Wschr. 78 (1953), 393.
5. Berg, G.: Beitr. klin. Tuberk. 110 (1954), 441.
6. Bett, I. M.: Ann. rheum. Dis. 21 (1962), 63.
7. Beveridge, I. M. R., W. F. Connel, G. Mayer, J. B. Firstbrook, M. De-wolfe: Circulation 10 (1954), 593.
8. Biehl, J. P., P. W. Vilter: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 85 (1954), 389.
9. Biehl, J. P., P. W. Vilter: J. Amer. Med. Ass. 156 (1954), 1549.
10. Biehl, J. P., H. J. Nimitz, Amer. Rev. Tuberc. 70 (1954), 430.
11. Bottomley, S. S.: J. Amer. Med. Ass. 180 (1962), 653.
12. Büsing, K. H.: Z. Vitaminforsch. 22 (1950/51), 313.
13. Butenandt, A.: Naturwissenschaften 40 (1953), 91.
14. Carlson, H. B.: New Engl. J. Med. 255 (1956), 118.
15. Carpenter, K. J., L. J. Harris, E. K. Kodice: Brit. J. Nutrit. 2 (1948), 7.
16. Chick, H., M. M. El Sadre, A. N. Worden: Biochem. J. 34 (1940), 595.
17. Célise, J., P. Morax, D. Goddé, G. Douchesnay, M. Bercovici: Presse méd. 65 (1957), 1621.
18. Célise, J., F. Plas, G. Douchesnay, F. Lemounier: Presse méd. 66 (1958), 389.
19. Cori, C. F., B. Illingworth: Proc. Nat. Acad. Sci. 43 (1957), 547.
20. Coursin, D. B.: J. Amer. Med. Ass. 154 (1954), 406.
21. Coursin, D. B.: Amer. J. Dis. Childr. 90 (1955), 344.
22. Denko, C. W., W. A. Grundy, N. C. Wheeler: Arch. Biochem. 11 (1946), 109.
23. Ernst, G., J. Sötz: Med. Kosmet. 7 (1958), 201.
24. Ferruzi, M.: Ann. Obstet. Gynec. 76 (1954), 3.
25. Finnerud, G. W.: J. Amer. Med. Ass. 126 (1944), 737.
26. Fishberg, E. H., J. Vorzimer: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 60 (1945), 181.
27. Fleischhacker, H.: Sang 21 (1950), 368.
28. Foukas, M.: Zbl. Gynäkol. 27 (1959), 1082.
29. Freerksen, E.: Jahres-Ber. Borstel 1956/57, S. 173.
30. Freerksen, E.: Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 1957, S. 108.
31. Gehrman, G.: Fol. haemat. N. F. 2 (1958), 225.
32. Gehrman, G.: Dtsch. med. Wschr. 84 (1959), 1165.
33. Gehrman, G., W. Schild: Medizinische (1959), 1373.
34. Glazer, H. S., J. F. Mueller, C. Thompson, V. R. Hawkins, R. W. Vilter: Arch. Biochem. (1951), 243.
35. Greenberg, L. D., D. F. Bohr, H. McGraff, J. F. Rinehart: Arch. Biochem. 21 (1949), 237.
36. György, P., R. E. Edhardt: Nature 114 (1939), 512.
37. Harris, J. W., R. M. Whittington, R. Weisman, D. L. Horrigan: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 91 (1956), 427.
38. Hartmann von Monakow, K.: Psychiatr. Neurol. (Basel) 142 (1961), 387.
39. Hestermann, W.: Med. Klin. 49 (1954), 552.
40. Holtermann, W.: Wlen. med. Wschr. 106 (1956), 312.
41. Jolliffe, N., L. A. Rosenblum, J. Sawhill: J. Invest. Dermat. 5 (1942), 143.
42. Klinghardt, G. W., K. L. Radenbach, S. Mrowka: Wien. med. Wschr. 104 (1954), 301.
43. Knapp, A.: Dtsch. Gesundh.-Wes. 16 (1961), 941, 993, 1041.

44. Knapp, A., B. Gassmann: Klin. Wschr. 36 (1958), 732.
45. Knapp, A., B. Gassmann, W. Zimmermann: Klin. Wschr. 36 (1958), 819.
46. Kornberg, A., H. Tabor, W. H. Sebrell: Amer. J. Physiol. 143 (1945), 434.
47. Lacassie, H.: Presse méd. 67 (1959), 1145.
48. Lepkowsky, S., M. E. Krause, M. K. Dimick: Science 95 (1942), 331.
49. Lewy, A., N. Fox: Arch. Otolaryng. 46 (1947), 681.
50. Machella, T. E. Amer. J. Med. Sci. 46 (1947), 581.
51. Maggioni, G., A. M. Assensio: Arch. Ital. Ped. 16 (1953), 43.
52. Maske, H.: Klin. Wschr. 35 (1957), 561.
53. May, C. D.: Pediatrics 14 (1954), 269.
54. McCall, K. B., H. A. Weisman, C. A. Elvehjem, E. S. Jones: J. Nutrit. 31 (1946), 685.
55. Mead, J. F.: IV. Int. Conf. Biochem. (Oxford 1957).
56. Molony, C. J., A. H. Parmelee: J. Amer. Med. Ass. 154 (1954), 405.
57. Mueller, J. F., R. W. Vilter: J. Clin. Invest. 29 (1950), 193.
58. Mushet, G. W., G. Emerson: Fed. Proc. 15 (1956), 526.
59. Mushet, G. W., G. Emerson: Fed. Proc. 16 (1957), 367.
60. Oestreicher, R., S. H. Dressler, G. Middlebrook: Amer. Rev. Tuberc. 70 (1954), 504.
61. Petri, S., F. Nørgaard, K. Trantner, W. Kiaer: Acta med. Scand. 117 (1944), 96.
62. Price, J. M., R. R. Brown, F. C. Larson: J. Clin. Invest. 36 (1957), 1600.
63. Raabe, E. F., M. Plonko: J. Dis. Child. 92 (1956), 382.
64. Rinehart, J. F.: Arch. Biochem. 21 (1949), 237.
65. Rinehart, J. F., L. D. Greenberg: Amer. J. Path. 25 (1949), 481.
66. Rinehart, J. F., L. D. Greenberg: Arch. Path. 51 (1951), 12.
67. Rosie, H. R.: Wiss. Ber. E. Merck, A.G., Darmstadt, Heft I.
68. Schroeder, H. A.: J. Chron. Dis. 2 (1955), 28.
69. Schuermann, H.: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. 2. Auflage, Urban & Schwarzenberg: München-Berlin 1958.
70. Sherman, H.: Vitam. and Horm. 8 (1950), 55.
71. Shorvon, L. M.: Brit. J. Radiol. 19 (1946), 369.
72. Smith, S. G., D. W. Martin: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 43 (1940), 660.
73. Snell, E. E., A. N. Rannefeld: J. Biol. Chem. 157 (1945), 473.
74. Snyderman, S. E., R. Carretero, L. E. Holt: Fed. Proc. 9 (1950), 371.
75. Snyderman, S. E., L. E. Holt, R. Carretero, K. Jocops: J. Clin. Nutrit. 1 (1953), 200.
76. Stepp, W.: Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 1957, S. 64.
77. Streen, L. P.: Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 67 (1957), 981.
78. Terroine, J., J. Adrian: Arch. Sci. Physiol. 4 (1950), 435.
79. Thederling, F.: Medizinische (1955), 1763.
80. Vilter, R. W., J. F. Mueller, H. S. Glazer, Th. Jarrold, J. Abraham, C. Thompson, V. R. Hawkins: J. Labor. Clin. Med. 42 (1953), 335.
81. Wachstein, M., L. W. Caffeo: Obstet. Gynec. 8 (1956), 177.
82. Wachstein, M., A. Gudaitis: Amer. J. Clin. Path. 22 (1952), 652.
83. Wachstein, M., A. Gudaitis: J. Labor. Clin. Med. 40 (1952), 550.
84. Wachstein, M., A. Gudaitis: J. Labor. Clin. Med. 42 (1953), 98.
85. Wachstein, M., G. Moore, L. W. Caffeo: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 96 (1957), 326.
86. Wedel, K. W.: Anaesthesist 4 (1955), 122.
87. Wells, J. J., W. C. Popp: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 22 (1947), 482.
88. Willis, R. S., W. W. Winn, A. T. Morris, A. A. Newson, W. E. Massey: Amer. J. Obstet. Gynec. 44 (1942), 265.
89. Wintrobe, M. M., R. H. Follis, M. H. Miller, H. J. Stein, R. Alcayaga, S. Y. Humphreys, A. Suksta: Bull. Johns Hopkins Hosp. 72 (1943), 1.
90. Wiss, O.: Z. Physiol. Chem. 293 (1953), 106.
91. Witten, P. W., R. T. Holman: Arch. Biochem. 41 (1952), 266.
92. Yamada, K., S. Sawaki, S. Hayami: J. Vitaminol. 2 (1956), 296.
93. Zbinden, G., A. Studer: Z. Tuberk. 107 (1955), 97.
94. Zbinden, G., A. Studer: Intern. Z. VitamInforsch. 26 (1955), 130.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. H. J. Kabelitz, Dr. med. W. Hilmer, Dr. med. K. Zabounis, 852 Erlangen, Östl. Stadtmauerstr. 29

DK 616.391B:616.33—008.821.1

Lebenslauf

Als Sohn des Landwirtes Christos Zabounis und seiner Ehefrau Chaido geb. Samara wurde ich am 29. Mai 1928 in Polygyros/ Griechenland geboren.

Im Herbst 1933 kam ich in die Grundschule und im Herbst 1937 in das Gymnasium. Nach meinem Abitur 1946 studierte ich Medizin an der Universität Thessaloniki. Während meines Studiums war ich von 1950 bis 1951 und von 1953 bis 1954 eingezogen. Im Juli 1956 bestand ich die Medizinische Prüfung an der Universität Thessaloniki. Vom 29.8.1956 bis 29.8.1957 war ich als Gastarzt an der I. Medizinischen Univ.-Klinik Wien tätig. Seit 5.9.1957 arbeite ich als Volontärassistent an der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen.

